

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Untersuchungen über den fibrinstabilisierenden Faktor (Fibrinase)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Akpan S. Okpongete

aus Ikot Esemin - Abak - Nigeria

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Untersuchungen über den fibrinstabilisierenden Faktor (Fibrinase)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Akpan S. Okpongete

aus Ikot Esemín - Abak - Nigeria

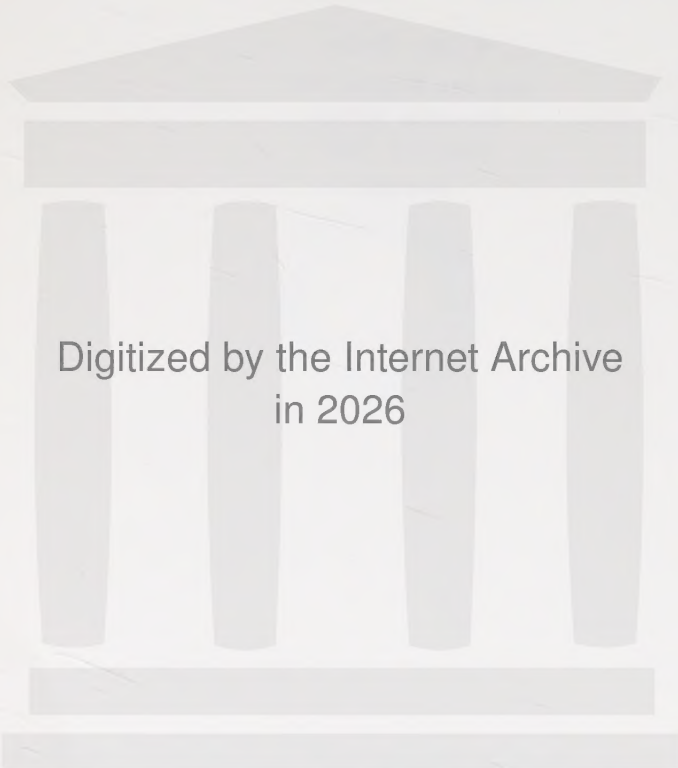
Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 21. Februar 1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof. Dr. med. O. Braun-Falco
Referent : Prof. Dr. med. J. Oehme
Correferent : Prof. Dr. med. F. Schleyer

Meinen Eltern
und den Bürgern von
Northern Annang
Utu Etim Ekpo
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
I Einleitung	1
II Fibrinstabilisierender Faktor (Faktor XIII, Fibrinase)	
a) Biochemische Eigenschaften	3
b) Klinik	8
III Eigene Untersuchungen	
a) Krankengut	10
b) Methodik	11
c) Ergebnisse	15
IV Besprechung der Ergebnisse	
a) Die Abhängigkeit des Faktors XIII vom Lebensalter	24
b) Faktor XIII bei Haemophilie ..	25
c) Kritik der Methodik	26
V Zusammenfassung	29
VI Literaturverzeichnis	30

Einleitung =====

Die Gerinnung des Blutes besteht darin, daß ein im Blutplasma gelöstes Protein, das Fibrinogen, durch ein Ferment, das Thrombin, in einen unlöslichen Eiweißkörper, das Fibrin, übergeführt wird. Das Fibrin bildet ein Gel, d.h. ein dichtes Geflecht submikroskopischer Fäden. Dieser Vorgang verläuft in einer Kette von Reaktionen. Trotz neuerer Erkenntnisse und Forschungen auf dem Gebiet der Blutgerinnung sind noch nicht alle Einzelheiten geklärt.

Nach der "klassischen" Lehre von Schmidt, Morawitz, Hammarsten und Arthus benötigt der Gerinnungsvorgang vier Faktoren,

- I. Fibrinogen
- II. Prothrombin
- III. Thrombokinase
- IV. Calcium - Ionen

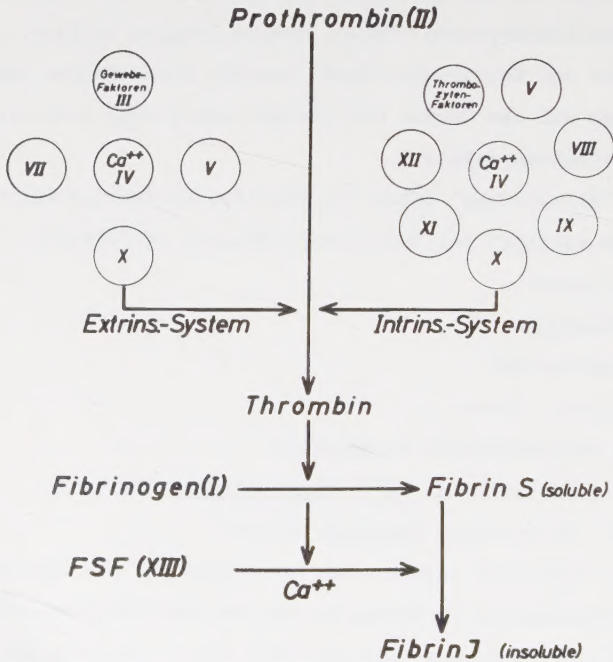
und wurde folgendermaßen dargestellt:

- 1. Phase: Prothrombin Ca^{++} Thrombokinase Thrombin
- 2. Phase: Fibrinogen Thrombin Fibrin

Es stellte sich bald heraus, daß vorwiegend auf die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin noch weitere Faktoren einwirken, die nicht in der "klassischen" Lehre vorkamen. So wurden die Faktoren V/VI Proaccelerin (Plasma-Ac-Globulin) und Accelerin (Serum-Ac-Globulin).

- VII. Proconvertin
- VIII. Antihäemophiles Globulin A (Plasma Thromboplastin -
Komponente A)
- IX. Antihäemophiles Globulin B (Plasma Thromboplastin -
Komponente B)

- X. Stuart - Prower - Faktor
- XI. Plasma - Thromboplastin - Antecedent (PTA)
- XII. Hageman - Faktor und zuletzt der Faktor
- XIII. = Fibrinstabilisierender Faktor (FSF) entdeckt.



A. Pavlovsky 1963

Abb. 1 Gerinnungsschema nach Pavlovsky (1963)

Bei Berücksichtigung aller 13 Faktoren ergibt sich folgendes Schema der Blutgerinnung (vgl. Abb. 1), in dem ein Gewebs- (Extrinsic) und ein Blut - (Intrinsic) System unterschieden werden.

Die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin wird durch einen proteolytischen Prozeß eingeleitet. Das übrige Protein, das dadurch in seiner elektrischen Ladung verändert wird, wird polymerisiert, und es bildet sich ein Fibrinnetz (11). Dieser Vorgang wird durch die Anwesenheit von Ca^{++} Ionen und weiteren Plasmafaktoren beschleunigt. Einer dieser Plasmafaktoren ist der Faktor XIII, der unten näher beschrieben wird.

II. Biochemische Eigenschaften des Fibrinstabilisierenden Faktors (FSF)

Faktor XIII ist zum erstenmal von Laki und Lorand (3) beschrieben worden; er wurde deshalb von Loewy und Edsall (8) als "Laki - Lorand - Faktor" bezeichnet. Später bezeichneten Lorand und Jacobsen (11) ihn als Fibrinstabilisierenden Faktor (FSF). Loewy (4) bezeichnete ihn auch als Fibrinase. Wir benutzen die heute üblichen Namen "Fibrinstabilisierender Faktor" und Fibrinase.

FSF ist ein Enzym im Blutplasma, das bei Anwesenheit von Ca^{++} Ionen verantwortlich für die Bildung von unlöslichem Fibrin ist (6). Das Vorkommen von FSF in Thrombocyten ist von Lüscher (12) angenommen worden. In eingehenden Untersuchungen zeigte Loewy (5), daß die FSF - Moleküle denen des Fibrinogens ähneln. Sie sind weniger asymmetrisch und so miteinander verknüpft, daß zu ihrer Isolierung eine komplizierte Methode

notwendig ist. Diese Reaktion ist katalytisch und bildet als Zwischenprodukt einen Fibrinogen-FSF-Komplex. FSF hat ein Molekulargewicht von 350 000 und besteht aus drei Fraktionen, die nur gemeinsam die enzymatische Reaktion ausüben können. Beim Erhitzen des Fibrinogen-FSF-Komplexes wird FSF in seiner Eigenschaft stark verändert. Normalerweise hat FSF ohne Hitzebehandlung fast dieselbe Löslichkeit wie Fibrinogen und gibt Niederschläge in 15 - 20% iger Lösung von Ammoniumsulfat bei einem pH Wert von 7,0. Es ist deshalb sehr schwer, Fibrinogen und FSF voneinander zu trennen. Die Löslichkeit in Pufferlösungen niedriger Ionen - Konzentrationen wurde in folgenden Reaktionen beobachtet: Ein erhitzter FSF-Fibrinogen-Komplex löst sich in einer Phosphat - Pufferlösung von 0,01M beim pH Wert von 7,0 auf, während ein nativer FSF-Fibrinogen-Komplex unter denselben Bedingungen Niederschläge sogar mit schwächeren Pufferlösungen bildet (4). Diese Versuche führten zu der Annahme, daß FSF zusammen mit Fibrinogen vorkommt. Die Untersuchungen von Loewy (5) über die Diffusionsgeschwindigkeit des FSF und des FSF-Fibrinogen-Komplexes unterstützen diese Behauptung.

Seitdem beobachtet wurde, daß FSF in kleinsten Mengen die Bildung von unlöslichem Fibrin veranlassen kann, wurde es als Enzym betrachtet (4). Die gebildete Fibrinmenge ist vom Verhältnis des Fibrinogen zum FSF abhängig (11). Ferner hat Loewy (6) den Zeiteinfluß auf die Bildung von unlöslichem Fibrin untersucht. Er nahm ein unlösliches Fibrinnetz, das sich bei Zugabe von einem Lösungsmittel in kleinere Monomere zerteilte und gab dazu lösungsmittelresistente Substanzen z.B. FSF. In diesem Falle traten im Reaktionsverlauf Dimere und dann Trimere in der Lösung auf, bis ein unendliches Netz von

Fäden gebildet war. Wurde dieser Vorgang plötzlich unterbrochen, so fanden sich nur Monomere und Dimere in der Lösung, die kein festes Netz bilden können. Daher kann man erwarten, daß in einer Fibrinogen-FSF-Lösung die Bildung von unlöslichem Fibrin Zeit braucht, bis die Koppelungsfähigkeit ihre maximale Leistung erreicht hat.

In einer Lösung, in der ein festes, unlösliches Fibrinnetz schon einmal gebildet worden ist, können noch in Lösung vorhandene Dimere und Trimere sich leichter anschließen. Diese Angabe stimmt mit der Theorie der Gelbildung von Flory (2) überein, die besagt, daß

- a) bei einer Gelbildung es eine Phase der Verzögerung gibt, Punkt
- b) beim kritischen der Gelbildung das feste, unlösliche Netzwerk nur einen maximalen Teil von dem gesamten in der Lösung befindlichen Material vertritt,
- c) Nach der Gelation eine rapide Erschöpfung (Ausnutzung) der größeren, aggregaten Monomere in das Sol stattfindet.
- d) Langsam beginnt in diesem Stadium die Ausnutzung der kleineren aggregaten Monomere. Der Unterschied zwischen der Gelbildungstheorie von Flory (2) und der Bildung von unlöslichem Fibrin besteht darin, daß in dem zweiten Falle das Gel schon in der Bindung gekoppelt ist, die von dem FSF nur verstärkt wird.

Nach obigem Versuch kamen Loewy und Mitarbeiter (6) zu dem Schluß, daß a) die Verzögerungsperiode (Reaktionsphase) umgekehrt proportional der FSF - Konzentration ist, b) die Anfangsgeschwindigkeit der Bildung unlöslichen Fibrins unmittelbar proportional der FSF - Konzentration ist.

Sulfhydryl - Gruppen blockierende Substanzen, wie Jodacetat, hemmen die Bildung von stabilisiertem Fibrin, wenn sie in der Inkubationslösung vorhanden sind (vgl. Tab. 1).

Tab. 1 (Nach Loewy und Edsall (8))

Reagenzien	Konzentration in Mol					
	$1 \times 10^{-3} \text{M}$	$5 \times 10^{-4} \text{M}$	$1 \times 10^{-4} \text{M}$	$5 \times 10^{-5} \text{M}$	$1 \times 10^{-5} \text{M}$	$1 \times 10^{-6} \text{M}$
Jodacetat	O	O	++	++	++	++
Jodacetamid	O	O	O	++	++	++
CH_3HgNO_3			O	O	O	+
HgCl_2			O	O	O	+
CuCl_2			O	O	O	+

Tab.1 Hemmung von unlöslicher Fibrinbildung mit Sulfhydryl-

gruppen spezifische Reagenzien.

O = Gel, vollkommen löslich in 30%igem Harnstoff

+ = Gel, unlöslich in Harnstoff.

Sulfhydryl-Verbindungen wie Thioglycolat, Cystein und Glutathion können innerhalb scharf begrenzter Konzentrationsbereiche unlösliches Fibrin ohne FSF bilden, dabei sind Ca^{++} -Ionen jedoch immer notwendig. Die Tabelle 2 zeigt, bei welchen Konzentrationen solche Bildungen möglich sind.

Reagenzien	Konzentration der Reagenzien in Mol							
	0,05 M		0,01 M		0,005 M		0,001 M	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Thioglycolat	O	O	+++	O	O	O	O	O
Cystein	O	O	+++	O	O	O	O	O
Glutathion	+++	O	+++	O	+++	O	O	O

Tab. 2 (Nach Loewy und Edsall(8))

Zu Tab. 2 : Der Einfluß von Sulfhydryl-Verbindungen auf die Bildung von unlöslichem Fibrin in Abhängigkeit von Ca^{++} Ionen.

A = Ca^{++} Konzentration 10^{-3} M

B = keine Ca^{++} Ionen

Der Einfluß von FSF auf die Fibrinlöslichkeit:

Der Fibrinstabilisierende Faktor ist ein durch Ca^{++} Ionen aktiviertes Enzym, das für die Umwandlung von löslichem Fibrin in unlösliches, stabiles Fibrin verantwortlich ist. Die Löslichkeit wurde zuerst mit folgenden Reagenzien getestet:

0,01M NaOH; 0,01M HCl; 5M Harnstoff; 2%ige Monochloressigsäure oder 2%ige Essigsäure. Bei der Bildung von stabilem Fibrin vermuteten Loewy und Edsall (8), daß ein Disulfid - Austausch-Mechanismus die intramonomeren Disulfid-Bindungen in intermonomere Bindungen umgewandelt hat. Diese Hypothese kann durch weitere folgende Fakten unterstützt werden:

a) Lösungsmittel, die keinen Einfluß auf Eiweiß mit kovalenten Bindungen haben, können unlösliches Fibrin nicht auflösen. Zur Bildung von unlöslichem Fibrin sind also kovalente Bindungen wichtig oder notwendig.

b) Thioglycolat in Harnstoff löst unlösliches Fibrin. Das bedeutet, daß die neuen intermonomere kovalenten Bindungen Disulfid - Bindungen sind.

c) Werden Fibrinogen und FSF mit Jodacetat vorbehandelt, so werden die beiden Stoffe nicht in ihrer Aktivität beeinflusst. Bringt man aber Jodacetat in eine Mischung von beiden Substanzen, dann bleibt die Bildung von unlöslichem Fibrin aus. Diese Beobachtung stimmt mit dem Disulfid-Austausch-Mechanismus von Loewy und Edsall (8) gut überein.

Klinik:

Eine starke Reduktion der Gerinnungsproteine führt zu entsprechenden Mangelkrankheiten (vgl. Abb. 2), die erworben oder angeboren vorkommen. Die Symptomatologie dieser Koagulopathien ist recht unterschiedlich. Klinisch manifestiert sich der FSF - Mangel durch normale, primäre Blutstillung, aber schwere, beinahe unstillbare Nachblutungen ein bis zwei Tage nach der Verletzung. Ferner wurden Gelenkblutungen und Suffusionen nach stumpfen Traumen, insbesondere aber eine stark verzögerte Wundheilung mit lockerem Granulationsgewebe und ausgedehnter atrophischer Narbenbildung beobachtet (14, 15). Diese Art der Blutungsneigung wurde an einem siebenjährigen Knaben festgestellt und die Erbllichkeit dieser Mangelstörung in dieser Familie nachgewiesen (14, 15). Besonders wichtig für die Erkennung des FSF - Mangels in der Neugeborenenperiode ist die Feststellung, daß in diesen Fällen eine Nabelblutung in der 2. Lebenswoche beobachtet wurde, also zur Zeit des Abfalls des Nabelschnurrestes. (14, 15)

Die Laboratoriumsbefunde können normal ausfallen (Rumpel - Leede, Blutungs- und Gerinnungszeit, Kapillarresistenz, Retraktion des Gerinnsels, Zahl und Morphologie der Thrombocyten 14,15).

Erst die Thrombelastographie gibt durch ihren schmalen pathologischen Kurvenverlauf einen Hinweis auf einen FSF - Mangel, dabei zeigt die Gerinnungselastizität eine rapide Abnahme bei einem eigenartigen wellenförmigen Verlauf der Kurve (14,15). Pathologisch - anatomisch gibt es keine ausgesprochenen Merkmale. Milz und Leber sind nicht vergrößert, auch die Lymphknoten zeigen keine morphologischen Veränderungen.

Bisher wurden 13 Fälle von FSF - Mangel in der Weltliteratur beschrieben. In Deutschland wurde bisher auch kein Kind mit

Faktor XIII - Mangelkrankheit beobachtet. Offenbar wurden solche Fälle bisher übersehen.

Gerinnungsproteine mit entsprechender Mangelkrankheit

<i>Faktor</i>	<i>Bezeichnung</i>	<i>Erbliche, häm. Diathesen</i>
<i>Faktor I</i>	<i>Fibrinogen</i>	<i>Afibrinogenämie</i>
<i>Faktor II</i>	<i>Prothrombin</i>	<i>Hypoprothrombinämie</i>
<i>Faktor III</i>	<i>Thromboplastin</i>	<i>(vgl. Faktor V-IX)</i>
<i>Faktor IV</i>	<i>Calcium</i>	—
<i>Faktor V</i>	<i>Proaccelerin</i>	<i>Parahämophilie</i>
	<i>Plasma-AC-Globulin</i>	
<i>Faktor VI</i>	<i>Accelerin</i>	
	<i>Serum-AC-Globulin</i>	
<i>Faktor VII</i>	<i>Proconvertin</i>	<i>Hypoconvertinämie</i>
<i>Faktor VIII</i>	<i>Antihämophiles Globulin A (AHF)</i>	<i>Hämophilie A</i>
<i>Faktor IX</i>	<i>Antihämophiles Globulin B (PTC)</i>	<i>Hämophilie B</i>
<i>Faktor X</i>	<i>Stuart-Prower-Faktor</i>	<i>Stuart-Prower-Faktor-Mangel</i>
<i>Faktor XI</i>	<i>Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA)</i>	<i>PTA-Mangel</i>
<i>Faktor XII</i>	<i>Hageman-Faktor</i>	<i>Hageman-Faktor-Mangel</i>
<i>Faktor XIII</i>	<i>Fibrinstabilisierender Faktor (FSF)</i>	<i>FSF-Mangel</i>

Abb. 2 Gerinnungsproteine mit entsprechender Mangelkrankheit

III Eigene Untersuchungen

=====

a) Krankengut:

Wir stellten Untersuchungen über die Fibrinase - Aktivität im Kindesalter an und zogen Erwachsene, die Corticoide erhielten oder eine schlechte postoperative Wundheilung zeigten, in unsere Erhebungen ein. Dazu wurden Blutproben von insgesamt 124 Patienten untersucht, 30 Nabelschnurblutproben entnahmen wir Neugeborenen unmittelbar post partum, 10 Proben stammten von Frühgeborenen während der ersten 10 Lebenstage; alle Frühgeborenen waren gesund. Ferner haben wir 22 Blutproben von Säuglingen in unsere Untersuchungen einbezogen. In dieser Gruppe befinden sich reife Neugeborene, sowie Säuglinge bis zu 12 Monaten, die stationär in der hiesigen Kinderklinik behandelt wurden. Weitere Blutuntersuchungen erfolgten bei 20 Klein- und Schulkindern, ein Teil von ihnen stand unter Cortison - Behandlung. Ferner wurden 34 Blutproben von 20 bis 68 Jahre alten Patienten der Medizinischen und Chirurgischen Klinik untersucht. Die chirurgischen Patienten wurden wegen schlechter Wundheilungstendenz in das Krankengut aufgenommen. Die Patienten der Medizinischen Klinik waren unter Cortison - Behandlung. Schließlich wurden noch 8 hämophilie- kranke Kinder untersucht. Das Blut wurde durch Venenpunktion gewonnen und meist unmittelbar danach verarbeitet. Kontrolluntersuchungen ergaben keine Aktivitätsminderung, wenn das Blut 24 Stunden im Kühlschrank stand.

b) Methodik:

Wir verwandten zur Bestimmung des Fibrinstabilisierenden Faktors (FSF) die Methode nach Sigg und Duckert (16).

Material: (1) Zu testendes Plasma

- (2) Monojodacetat (Dr. Theodor Schuchardt, München)
oder Fluka A.G., Buchs S.G.
Schweiz

(In der Untersuchung brachten beide Präparate dieselben Ergebnisse).

(3) $1/20$ M CaCl_2

(4) 5 M Harnstoff (Riedel-De Haen A.G. Seelze -
Hannover)

(5) Zentrifuge mit 3 000 U / min.

Versuchsansatz der Materialien:

- a) 0,2 ml zu testendes Plasma (4x)
b) 0,1 ml Monojodacetat (MJA) in den angegebenen
Konzentrationen von 0,035 M, 0,025 M, 0,015 M
und 0,005 M
c) 0,1 ml CaCl_2 $1/20$ M

Nach der Inkubation werden zu jedem Versuchsansatz

- d) 3 ml Harnstoff 5 M zugefügt.

Vorbereitung des Materials:

Monojodacetat: Die benötigten Konzentrationen

- a) 0,035 M
b) 0,025 M
c) 0,015 M
d) 0,005 M

hatten wir entsprechend dem Molekulargewicht von 207,99 hergestellt,

- indem wir je
- a) 0,728 g
 - b) 0,520 g
 - c) 0,312 g
 - d) 0,104 g

mit je 100 ml Aqua dest. zur Lösung brachten.

CaCl_2 : Molekulargewicht = 110,99 g.

Für die Herstellung von $1/20 \text{ CaCl}_2$ haben wir 0,55 g auf der Mikrowaage abgewogen und mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt. Harnstoff : Molekulargewicht = 60 g, d.h. 5 Mol = 300 g/Liter. Den Harnstoff haben wir auf einer normalen Laboratoriumswaage abgewogen (300 g) und in einem 1 - Liter Meßkolben mit Aqua dest. bis zur Marke aufgefüllt.

Beschreibung der Methode:

Das zu untersuchende Blut wurde aus der Vene oder Nabelschnur entnommen und im Verhältnis 1 : 10 mit 3,8 %igem Natrium-Citrat gemischt. Das so gewonnene Blut wird in der Zentrifuge mit 3 000 Umdrehungen / min für 15 Minuten zentrifugiert. Das Plasma wird dann von den übrigen Blutanteilen sorgfältig getrennt und für die weiteren Untersuchungen verwendet. Man pipettiert in vier Reagenzgläsern (Röhrchen) je 0,2 ml zu testendes Plasma. Dazu wurde in jedes Röhrchen eine bestimmte Mol - Konzentration von Monojodacetat einpipettiert und zwar je 0,1 ml. In jedem der vier Röhrchen fügt man dann 0,1 ml von $1/20 \text{ mol CaCl}_2$ hinzu. Es wurde dann bei 37°C für 30 Min. inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurden in die vier Röhrchen je 3 ml Harnstoff einpipettiert. Mit einem feinen Glasstab wurde das Gerinnsel sorgfältig von der Röhrchenwand abgelöst und ganz leicht geschüttelt. Das Gerinnsel darf während der Ablösung nicht verletzt werden. Die erste Ablesung erfolgt nach 30 Minuten, danach in 45, 60 und 90 Minuten. Beim Ablesen müssen

jedesmal die Röhrchen stark und kräftig geschüttelt werden.

Auswertung:

Die 3 verschiedenen Lösungsmöglichkeiten werden je nach Stärke mit den Zahlen 3, 2 und 1 belegt. Ist das Gerinnsel nicht gelöst, so wird die Zahl 4 verwendet, bei völliger Auflösung die Zahl 0.

Abb. 3 zeigt die Kriterien für den Grad der Lösung eines Gerinnsels.

Abb. 4 zeigt die Monojodacetat - Toleranz als Funktion der errechneten fibrinstabilisierenden Faktoren - Konzentration.

Wir definieren die MJA - Toleranz als diejenige Menge von MJA, die nötig ist, um ein Gerinnsel in einer bestimmten Zeit in 5 molarem Harnstoff zur Lösung zu bringen. Auf der Abszisse sind die verschiedenen Inkubationszeiten in Minuten aufgetragen, nach deren Ablauf das Gerinnsel gemäß den in Abb. 3 angegebenen Kriterien in bezug auf seine graduelle Auflösung kontrolliert wird. Auf der Ordinate finden sich die verschiedenen MJA - Konzentrationen. Einige Beispiele mögen den Test erläutern. Bei einem FSF - Gehalt im Blutplasma von 100% ist das Gerinnsel selbst bei einer hohen Konzentration von MJA nach 90 Minuten noch nicht gelöst; bei einer FSF - Konzentration von 10 % genügt schon eine geringe Menge von MJA, um nach 60 Minuten eine völlige Auflösung des Gerinnsels zu bewirken. Bei fehlendem FSF ist das Gerinnsel unabhängig von der MJA - Konzentration schon nach 30 Minuten vollständig aufgelöst.

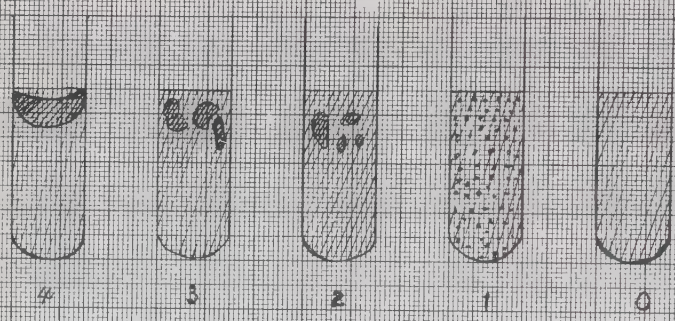


Abb. 3 Kriterien für die MJA - Toleranz:

Die 3 verschiedenen Lösungsmöglichkeiten werden je nach Stärke mit den Zahlen 3, 2 und 1 belegt. Ist das Gerinnsel nicht gelöst, so wird die Zahl 4 verwendet, bei völliger Auflösung die Zahl 0.

Abb. 4:

0,035	4	4	4	4	0,035	2	2	2	0
0,025	4	4	4	4	0,025	3	2	2	0
0,015	4	4	4	4	0,015	4	3	2	0
0,005	4	4	4	4	0,005	4	3	3	0
30 45 60 70					30 45 60 70				
FSF 100%					FSF 50%				

0,035	2	0	0	0	0,035	0	0	0	0
0,025	2	1	0	0	0,025	0	0	0	0
0,015	2	2	0	0	0,015	1	1	0	0
0,005	4	3	3	3	0,005	2	2	2	0
30 45 60 70					30 45 60 70				
MJA-Konz. in MFSF 35%					FSF 12%				

→ INKUBATIONSZEIT

Abb. 4: MJA-Toleranztest in Funktion der errechneten FSF - Konzentration.

c) Ergebnisse:

=====

a) FSF - Konzentration bei gesunden Personen verschiedenen Alters.

Nach der oben beschriebenen Methode bestimmten wir die FSF - Konzentration aus dem Nabelschnurblut sowie bei Frühgeborenen, Säuglingen, Klein- und Schulkindern und Erwachsenen. Die Ergebnisse werden in den nachfolgenden Tabellen 3 - 7 zusammenfassend dargestellt; zugleich werden Mittelwerte und Standardabweichungen in den verschiedenen Lebensaltern angegeben. Mit Ausnahme der im Nabelschnurblut häufig verminderten Werte konnte keine vom Lebensalter abhängige FSF - Konzentration gefunden werden (vgl. Abb. 5).

Tab. 3 FSF-Konzentration im Nabelschnurblut (n = 30)

Nr.	FSF %	Nr.	FSF %	Nr.	FSF %
1	8 %	11	40 %	21	53 %
2	12 %	12	41 %	22	53 %
3	34 %	13	43 %	23	53 %
4	35 %	14	45 %	24	53 %
5	38 %	15	45 %	25	58 %
6	38 %	16	50 %	26	58 %
7	38 %	17	50 %	27	61 %
8	38 %	18	52 %	28	62 %
9	38 %	19	52 %	29	70 %
10	40 %	20	53 %	30	72 %

Mittelwert = 46 %

Standardabweichung

$$\sigma \text{ M} = 2,55 \%$$

$$\sigma = \pm 13,96 \%$$

Tab. 4

FSF-Konzentration bei Frühgeborenen (Venenblut) während der ersten 10 Lebenstage (n = 10)

Nr.	Alter	FSF %	Nr.	Alter	FSF %
1	2 Tage	50 %	6	4 Tage	67 %
2	2 Tage	62 %	7	5 Tage	65 %
3	3 Tage	64 %	8	6 Tage	59 %
4	3 Tage	64 %	9	6 Tage	74 %
5	4 Tage	53 %	10	8 Tage	79 %

Mittelwert = 64%; Standardabweichung $\sigma = \pm 8,70\%$
 $\sigma_M = \pm 2,75\%$

Tab. 5

FSF-Konzentration bei Säuglingen (Venenblut) verschiedenen Alters (n = 22)

Nr.	Alter	FSF %	Nr.	Alter	FSF %
1	1 Tag	41 %	12	11 Tage	87%
2	2 Tage	50 %	13	2 Monate	72 %
3	3 Tage	58 %	14	4 1/2 Mon.	64 %
4	3 Tage	70 %	15	6 Monate	67 %
5	3 Tage	70 %	16	6 1/2 Mon.	56 %
6	3 Tage	74 %	17	7 Monate	61 %
7	4 Tage	72 %	18	7 Monate	91 %
8	6 Tage	67 %	19	8 Monate	73 %
9	9 Tage	93 %	20	8 Monate	77 %
10	10 Tage	83 %	21	12 Monate	80 %
11	10 Tage	93 %	22	12 Monate	87 %

Zu Tab. 5

Mittelwert = 72 %

Standardabweichung $\sigma = \pm 14,78\%$; $\sigma_M = \pm 3,695\%$

Tab. 6

FSF-Konzentration bei gesunden Klein- und Schulkindern (Venenblut) (n = 18)

Nr.	Alter	FSF %	Nr.	Alter	FSF %
1	2 Jahre	59 %	10	11 Jahre	70 %
2	2 Jahre	72 %	11	11 Jahre	80 %
3	4 Jahre	61 %	12	12 Jahre	59 %
4	6 Jahre	47 %	13	12 Jahre	65 %
5	7 Jahre	41 %	14	12 Jahre	73 %
6	8 1/2 Jahre	76 %	15	13 Jahre	56 %
7	10 Jahre	56 %	16	14 Jahre	72 %
8	10 Jahre	59 %	17	14 Jahre	85 %
9	11 Jahre	70 %	18	16 Jahre	61 %

Mittelwert = 66 %; Standardabweichung $\sigma = \pm 11,56 \%$

$\sigma_M = \pm 2,586 \%$

Tab. 7

FSF-Konzentration bei gesunden Erwachsenen (Venenblut) (n = 34)

Nr.	Alter	FSF %	Nr.	Alter	FSF %
1	20 Jahre	72 %	18	30 Jahre	93 %
2	20 Jahre	90 %	19	31 Jahre	73 %
3	21 Jahre	64 %	20	31 Jahre	87 %
4	21 Jahre	80 %	21	34 Jahre	87 %
5	23 Jahre	80 %	22	35 Jahre	67 %
6	23 Jahre	97 %	23	39 Jahre	90 %
7	24 Jahre	76 %	24	43 Jahre	74 %
8	25 Jahre	72 %	25	53 Jahre	73 %
9	25 Jahre	72 %	26	53 Jahre	87 %
10	25 Jahre	82 %	27	59 Jahre	80 %
11	26 Jahre	43 %	28	61 Jahre	76 %
12	26 Jahre	49 %	29	62 Jahre	70 %
13	27 Jahre	82 %	30	62 Jahre	72 %
14	28 Jahre	72 %	31	63 Jahre	65 %
15	28 Jahre	73 %	32	63 Jahre	90 %
16	28 Jahre	76 %	33	64 Jahre	90 %
17	29 Jahre	72 %	34	68 Jahre	77 %

Mittelwert = 77 %; Standardabweichung $\sigma = \pm 11,44$ % $\sigma_M = \pm 1,96$ %

b) FSF-Konzentration bei Kranken, insbesondere bei Patienten mit Haemophilie

Wir bestimmten die FSF - Konzentration nach Sigg und Duckert stichprobenartig bei einzelnen Kranken und einem Kollektiv von Haemophilie - Kranken.

Ein zweimonatiges Kind mit Lues connata zeigte einen Wert von 72 %; dieser entspricht dem Mittelwert von Säuglingen.

Bei einem 4-jährigen Kind mit Schönlein-Hennochscher Purpura fanden wir FSF - Werte bei der Aufnahme von 61 %, nach 2 wöchiger Behandlung betrug dieser Wert 80 %.

Bei einer 18 - jährigen Patientin mit idiopathischer Thrombocytopenie war der FSF - Wert einen Tag nach Splenektomie normal.

Unter unseren Erwachsenen fanden sich auch 3 chirurgische Patienten mit schlechter Wundheilungstendenz (> 75 %).

Über die FSF - Konzentration aus dem Venenblut bei Haemophilie-Patienten orientiert die nachfolgende Tabelle 10. Hierbei fällt auf, daß die FSF - Konzentration stets pathologisch vermindert ist. Ob diese Veränderung echt ist oder bei der mangelhaften Gerinnung der Patienten nur vorgetäuscht wird, muß später nachgeprüft werden, wenn eine Direkt - Methode zur Verfügung steht (vgl. Kritik der Methode S. 26).

Das gilt unabhängig davon, ob eine Haemophilie A oder B vorlag. Im Gegensatz dazu zeigten die beiden Patienten mit Angiohaemophilie subnormale Werte.

Tab. 10

FSF-Konzentrationsbestimmung aus dem Venenblut bei Haemophilie - Kranken (n = 6)

Nr.	Alter	FSF %	Nr.	Alter	FSF %
1	4 Jahre	12 %	4	10 Jahre	0 %
2	5 Jahre	6 %	5	13 Jahre	11 %
3	6 Jahre	6 %	6	15 Jahre	0 %

Mittelwert = 6 %; Standardabweichung $\sigma = \pm 5,1\%$ $\sigma_M = \pm 2,105\%$

Angio-Haemophilie : 7 Jahre; 45 % FSF. 14 Jahre; 43 % FSF

Statistische Berechnung der Ergebnisse :

Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen wurden in % umgerechnet.

Die statistische Auswertung erfolgte durch die Fehlerberechnung nach GAUSS - LAPLACE. Die Ergebnisse sind der Tabelle

beigefügt. Die einzelnen Bezeichnungen bedeuten :

$$\sigma_x = \pm \sqrt{\frac{x^2}{n-1}}$$

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

M = Mittelwert

n = Anzahl der Messungen

x = Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert

σ = Standardabweichung (Mittlerer Fehler)

σ_M = Abweichung des Mittelwertes M aus den n Messungen

Nach den Gesetzen der Normalverteilung von GAUSS - LAPLACE besagt M, daß der wahre Mittelwert, den man bei unendlichen, vielen Messungen erhalten würde, mit einer Wahrscheinlichkeit

von 68,34 % innerhalb der Grenze von $M \pm \sigma_M$ liegt.

Im folgenden Teil der Rechnung verglichen wir die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen miteinander. Die hierbei verwendeten Bezeichnungen :

$$D = M - M'$$

$$\sigma_D = \pm \sqrt{\sigma_M^2 + \sigma_{M'}^2}$$

entspricht den Standardabweichungen dieser Differenz. Zur Beurteilung, ob der Unterschied der beiden Mittelwerte "zufällig" oder "significant" ist, berechneten wir die Abweichung $t = \frac{D}{\sigma_D}$. Außerdem werden für die Berechnungen die Zahl der "Freiheitsgrade" angegeben; $m = n + n' - 2$ (in unseren Fällen haben wir die "Freiheitsgrade" für jede Gruppe der Untersuchungen ausgerechnet). Mittels einer Tabelle, in der die t - Werte mathematisch aufgeschrieben sind, ermittelten wir den Sicherheitsgrad, mit dem die gefundenen Unterschiede der Mittelwerte als echt bzw. zufallsbedingt anzusehen sind. Dabei wurde $p \leq 0,05$ (Probabilitätswert) oder $p \leq 5 \%$ ($100 p = P \%$). als "statistisch gesichert" angesehen.

Tab. 8

Zusammenfassende statistische Ergebnisse der FSF-Konzentration in verschiedenen Lebensaltern

Gruppe	Mittelwert %	$\sigma = \pm \%$	$\sigma_M = \pm \%$
1.Nabelschnurblut (NSB)	46 %	$\pm 13,96 \%$	$\pm 2,55 \%$
2.Frühgeborene (FG)	64 %	$\pm 8,70 \%$	$\pm 2,75 \%$
3.Säuglinge (SG)	72 %	$\pm 14,78 \%$	$\pm 3,695 \%$
4.Klein- und Schulkinder (KS)	66 %	$\pm 11,56 \%$	$\pm 2,586 \%$
5.Erwachsene (EW)	77 %	$\pm 11,44 \%$	$\pm 1,96 \%$

Tab. 9

Vergleichende statistische Ergebnisse der verschiedenen Altersgruppen. (Abkürzungen vgl. Tab. 8)

1. D (NSB:FG)	= $\pm$ 18	t	= $\pm$ 4,9
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,73 %	p	= 0,001
m " ".....	= 38 %		
2. D (NSB:SG)	= $\pm$ 26	t	= $\pm$ 6,66
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,90 %	p	= $\pm$ 0,001
m	= 50 %		
3. D (NSB:KS)	= $\pm$ 20	t	= $\pm$ 5,5
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,61 %	p	= 0,001
m	= 48 %		
4. D (NSB:EW)	= $\pm$ 31	t	= $\pm$ 9,7
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,18 %	p	= 0,001
m	= 62 %		
5. D (FG:SG)	= $\pm$ 8	t	= $\pm$ 1,98
σ_D (" ")	= $\pm$ 4,04 %	p	= 0,05
m	= 30 %		
6. D (FG:KS)	= $\pm$ 2	t	= $\pm$ 0,52
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,78 %	p	= 0,001
m	= 28 %		
7. D (FG:EW)	= $\pm$ 13	t	= $\pm$ 3,8
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,38 %	p	= 0,001
m	= 42 %		
8. D (SG:KS)	= $\pm$ 6	t	= $\pm$ 1,527
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,93 %	p	= 0,05
m	= 40 %		
9. D (SG:EW)	= $\pm$ 5	t	= $\pm$ 1,409
σ_D (" ")	= $\pm$ 3,55 %	p	= 0,05
m	= 54 %		

Tab. 9 Fortsetzung

10. D (KS:EW)	$= \pm 11$	t	$= \pm 2,6$
σ_D (" ")	$= \pm 4,203 \%$	p	$= 0,01$
m	$= 52 \%$		

IV Besprechung der Ergebnisse

=====

a) Die Abhängigkeit der FSF-Konzentration vom Lebensalter

Nabelschnurblut:

Die Bestimmung des FSF im Nabelschnurblut zeigt starke Schwankungen. Die Werte schwanken von minimal 8 % bis maximal 72 %. Der Mittelwert liegt bei 46 % (vgl. Tab. 3). Um eine Aussage zu ermöglichen, haben wir den Mittelwert der einzelnen Gruppen verglichen und den p - Wert statistisch bestimmt. Danach zeigt Nabelschnurblut gegenüber dem Blut aller anderen untersuchten Altersstufen eine deutlich verminderte FSF - Konzentration; die Differenz ist statistisch significant (vgl. Tab. 9₁₋₄).

Frühgeborene in den ersten Lebenstagen (10):

Die FSF - Aktivität in den ersten 10 Lebenstagen nach der Geburt zeigt nur eine geringe Schwankungsbreite. Die Werte differieren von 50 % bis ca. 80 % mit einem Durchschnitt von 64 % (vgl. Tab. 4). Im Vergleich zu den anderen Altersstufen zeigen Frühgeborene einen höheren Mittelwert als wir ihn bei unseren Untersuchungen aus dem Nabelschnurblut fanden. Die Differenz zu den verschiedenen Altersgruppen des Kindesalters ist aber nicht significant; lediglich der Vergleich der Werte von Frühgeborenen und Erwachsenen zeigt einen p - Wert von 0,001 (vgl. Tab. 9).

Säuglinge:

Die gefundenen Werte im Säuglingsalter hatten eine Schwankungsbreite von 41 - 93 % (vgl. Tab. 5). Im Durchschnitt lagen die Werte über 70 % (vgl. Abb. 5). Eine signifikante Differenz zu den Werten des Kleinkindes und Erwachsenen besteht nicht (vgl. Tab. 9_{8 - 9}).

Klein - und Schulkinder:

Die 20 Proben von Klein- und Schulkindern hatten eine Schwankungsbreite von 41 - 85 %. Wie in der Tabelle 6 gezeigt wird, liegt der Mittelwert in dieser Altersstufe um 66 %.

Erwachsene:

Wir haben 34 Fälle in dieser Gruppe untersucht. Darunter befinden sich Patienten unter Steroid - Behandlung und Patienten mit schlecht heilenden Wunden. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, liegen die Werte mit einem Mittelwert von 77 % im Vergleich zu den anderen Altersgruppen relativ hoch. Die Schwankungsbreite ist gering; mit nur einer Ausnahme waren alle gefundenen Werte über 60 %. Sogar die Patienten unter Cortison - Behandlung zeigten erhöhte Werte (72%, 64 %, 77 %). Schlechte Wundheilungstendenz in bezug auf FSF - Mangel ist von Schmerling (9) und Beck (1) erwähnt worden. Leider ist unsere Fallzahl zu klein, um zu entscheiden, ob die schlechte Wundheilung auf einen FSF - Mangel zurückzuführen ist. Bei 3 chirurgischen Patienten fanden wir normale FSF - Werte (über 75 %).

In einem Falle untersuchten wir das Blut von einer 18jährigen Patientin mit idiopathischer Thrombopenie, nachdem sie einen Tag zuvor splenektomiert worden war. Der Wert war normal. Leider konnten wir vor der Operation keine Kontrolle durchführen.

Haemophilie:

Außer den Bestimmungen des FSF in den verschiedenen Lebensabschnitten Gesunder bestimmten wir auch bei Haemophilien die FSF - Konzentration (vgl. Tab. 9). Bekanntlich ist bei der Haemophilie das gebildete Gerinnsel stets weich. Bei einem 5jährigen Kind mit Haemophilie A erhielten wir einen minima-

len Wert von Null nahezu. Diese Beobachtung konnte bei weiteren 6 Haemophilie - Kindern bestätigt werden (vgl. Tab. 8). Zu beachten ist der Unterschied zwischen den Haemophilie - A - Kranken und den Angio - Haemophilie - Kranken. Die zwei Angio-Haemophilie - Kranken hatten wesentlich höhere Werte (45%). Der Mittelwert von den 6 Haemophilie - A - Kranken liegt weit unter 10 % (vgl. Tab. 8). Die FSF - Konzentration ist nicht nur bei Haemophilien, wie unsere Untersuchungen ergaben, vermindert; Nußbaum und Mitarbeiter (13) berichten von der FSF - Aktivitätsverminderung bei verschiedenen Krankheiten. Sie benutzten die Methode nach Lorand und Dickenman (10). Eine Verminderung fanden sie besonders bei Leberkrankheiten (Cirrhose, Lebertumoren usw.) und Blutkrankheiten.

c) Kritik der Methodik:

In dieser Arbeit verwendeten wir die Methode nach Sigg und Duckert (16). Diese stellt eine indirekte Methode dar, bei der die Aktivität des FSF durch Monojodacetat (MJA) durch eine Blockierung der Sulfhydryl - Gruppen in dem zu testenden Plasma gehemmt wird. Dadurch wird es möglich, den FSF - Wert quantitativ zu bestimmen. Loewy und Edsall (8) vermuten, daß die Bildung von unlöslichem Fibrin auf einem Austauschmechanismus zwischen den SH - Brücken von Fibrinogen und dem FSF beruht, d.h. das Monojodacetat könnte sowohl mit den SH - Gruppen des FSF reagieren, als auch mit den SH - Gruppen des Fibrinogens. Unter dieser Voraussetzung kann der Monojodacetat-Toleranz - Test nicht als spezifischer Test angesehen werden. Es ist lediglich möglich, eine relativ grobe quantitative Aussage zu machen. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Art der Schüttelung. Das nach der Inkubation entstandene Gel löst sich bei der Einwirkung von Harnstoff langsam auf. Sigg

und Duckert (16) geben an, daß die Auflösungsgeschwindigkeit des Gels direkt proportional der FSF - Konzentration im Plasma ist. Vor dem Ablesen der Gelkonzentration soll die Suspension kräftig geschüttelt werden. Die Intensität des Schüttelns hat eine deutliche Wirkung auf die Löslichkeit des Gels. Das Schütteln ist also nicht standardisiert. Die anzuwendende Stärke bleibt der subjektiven Beurteilung des Untersuchers überlassen.

VERGLEICHSDARSTELLUNG DER MITTEILWERTE ALLER ALTERSSTUFEN

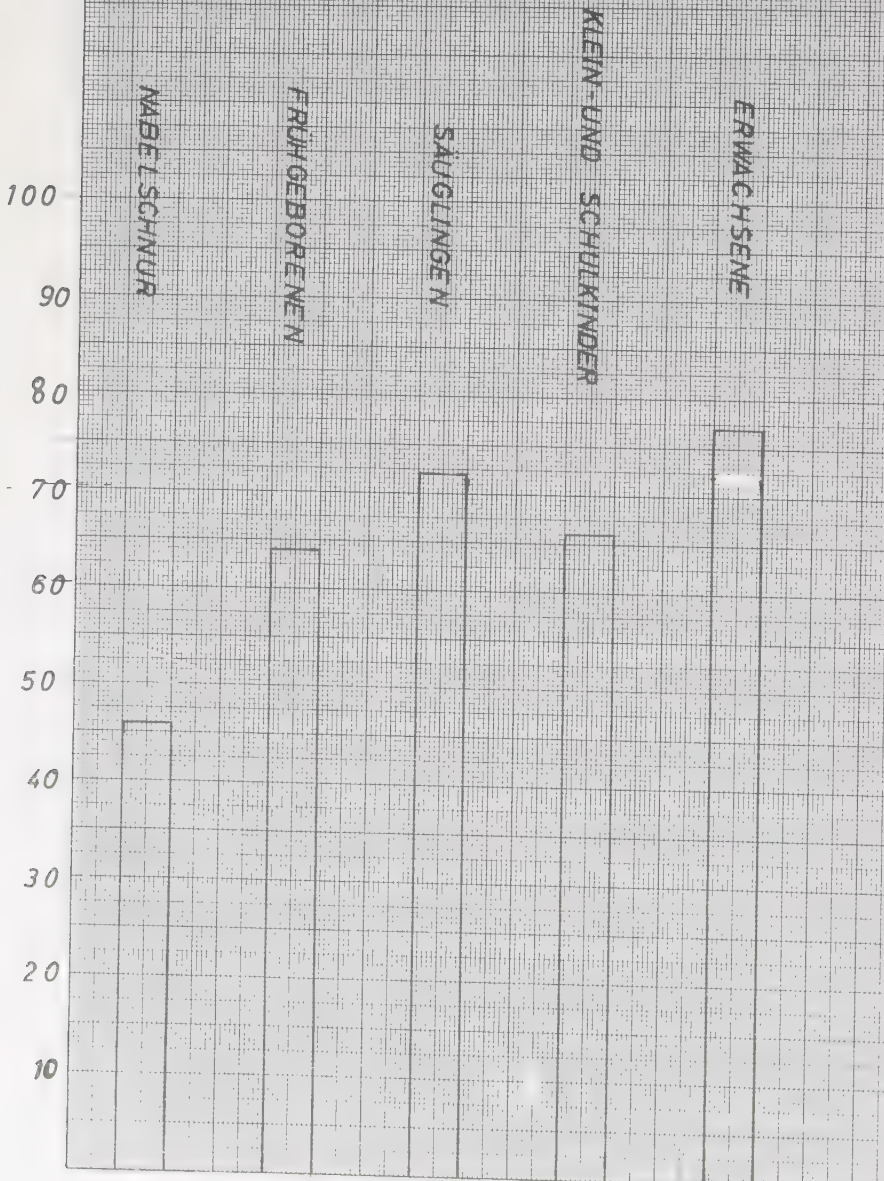


Abb. 5

V Zusammenfassung

=====

Der fibrinstabilisierende Faktor (FSF) bzw. Fibrinase ermöglicht bei Anwesenheit von Calcium - Ionen die Bildung von unlöslichem Fibrin. Klinisch manifestiert sich der FSF - Mangel durch normale primäre Blutstillung, aber schwere, beinahe unstillbare Nachblutungen ein bis zwei Tage nach einer Verletzung. Ferner werden Gelenkblutungen und Suffusionen nach stumpfen Traumen und eine stark verzögerte Wundheilung beobachtet. Bei Neugeborenen findet sich eine Nabelblutung nach Abfall des Nabelschnurrestes in der 2. Lebenswoche.

Wir prüften, ob eine quantitativ fassbare Altersabhängigkeit der FSF - Konzentration im Blut nachweisbar ist. Dazu verwendeten wir die Methode nach Sigg und Duckert. Insgesamt bestimmten wir die FSF - Konzentration aus dem Nabelschnurblut (n = 30), ferner aus dem Venenblut bei Frühgeborenen (n = 10), Säuglingen (n = 22), Klein- und Schulkindern (n = 20) und Erwachsenen (n = 34). Die größte Schwankungsbreite fanden wir im Nabelschnurblut (8 - 72 %) mit einem Mittelwert von 46 %. Frühgeborene zeigten während der ersten 10 Lebenstage einen Mittelwert von 64 % und reife Neugeborene und Säuglinge von 72 %. Der Mittelwert bei Klein- und Schulkindern betrug 66 %, bei Erwachsenen 77 %. Eine Altersabhängigkeit der FSF - Konzentration konnte im Gegensatz zu den anderen Gerinnungsfaktoren nicht nachgewiesen werden. Auffallend ist allerdings der statistisch significant erniedrigte Wert im Nabelschnurblut. Außer den Untersuchungen bei gesunden Kindern prüften wir die FSF - Konzentration bei 8 Kindern mit Haemophilie. Dabei muß offenbleiben, ob diese Verminderung nur vorgetäuscht ist. Abschließend muß betont werden, daß der Monojodacetat-Toleranz-Test unspezifisch ist und keine Direkt - Methode darstellt.

VI Literaturverzeichnis

=====

1. Beck, E., Duckert, F., Vogel, A., Ernst, M.:
Der Einfluß von FSF auf die Funktion und
Morphologie von Fibroblasten in vitro.
Zellforschung 57, 327 (1962)
2. Flory, P. - I.:
Fundamental Principles of Condensation
Polymerisation
Chem. Rev. 39, 137 (1946)
3. Laki, K. and Lorand, L.:
On the Solubility of Fibrin clots
Scienc: 108, 280 (1948)
4. Loewy, A.G., Dunathan, K., Kriegl, R. and Wolfinger, H.L.:
Fibrinase I: Purification of Substrate and Enzyme
J. Biol. Chem. 236, 2625 (1961)
5. Loewy, A.G., Dahlberg, A., Dunathan, K., Kriegl, R. and Wolfinger
Fibrinase II: Some Physical Properties
J. Biol. Chem. 236, 2634 (1961)
6. Loewy, A.G., Dunathan, K., Gallant, J.A. and Gardner, B.:
Fibrinase III: Some enzymatic Properties
J. Biol. Chem. 236, 2644 (1961)
7. Loewy, A.G., Gallant, J.A. and Dunathan, K.:
Fibrinase IV: Effects on Fibrin Solubility
J. Biol. Chem. 236, 2648 (1961)
8. Loewy, A.G., Edsall, J.T.:
Studies in the Formation of Urea-Insoluble Fibrin
J. Biol. Chem. 211, 829 (1954)
9. Lorand, L.:
A Study on the Solubility of Fibrin clots in Urea
Hungar. Acta Physiol. 1, 192 (1948)

10. Lorand, L. and Dickenman, R.C.:
Assay Method for the FSF
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N.Y.) 8945, (1955)
11. Lorand, L. and Jacobsen, A.:
Studies on the Polymerization of Fibrin
The Role of the Globulin: FSF
J. Biol. Chem. 230, 421 (1958)
12. Lüscher, E.:
Ein Fibrin stabilisierender Faktor aus
Thrombocyten
Schweiz. Med. Wschr. 87, 1220 (1957)
13. Nußbaum, M. and Morse, B.S.:
Plasma Fibrin Stabilising Factor Activity
in Various Diseases
Blood: 23, 669 (1964)
14. Schmerling, D.H., Jung, E. and Duckert, F.:
Eine neue familiäre Koagulopathie infolge
Mangels an FSF
Helv. Paediat. Acta. 15, 471 (1960)
15. Schmerling, D.H., Jung, E. Duckert, F.:
Eine neue familiäre Koagulopathie infolge
Mangels an FSF
Schweiz. Med. Wschr. 39, 1138 (1961)
16. Sigg, P.E. u. Duckert, F.:
Ein neuer Test zur Bestimmung des FSF
Schweiz. Med. Wschr. 41, 1455 (1963)

N a c h w o r t

Zum Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. J. Oehme herzlich für die Überlassung des Themas, sowie für alle Ratschläge und Unterstützung, die er mir während der Arbeit freundlich erteilt hat, danken.

Seiner M.T.A., Frau H. Wiegandt, danke ich herzlich für ihre Unterstützung im Labor.

Mein Dank gilt auch allen Professoren, Dozenten und Assistenten der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg für ihre Leitung während meines medizinischen Studiums, besonders Herrn Dr. med. D. Braasch vom Physiologischen Institut für sein Interesse an meiner akademischen Laufbahn.

Lebenslauf

=====

Am 29. Oktober 1935 wurde ich als ältester Sohn des selbständigen Bauern Setshele Okpongete und seiner Ehefrau Tity Setshele Okpongete in Uruk Ata Ikot Esemin - Northern Annang - Nigeria geboren. Ich habe 5 Geschwister, die noch in der Ausbildung sind.

Unser Schulsystem ist dem englischen angeglichen. Nach bestandener Ausleseprüfung in Standard 5 der Primary School besuchte ich von 1950 bis 1953 das Gymnasium Holy Family College, Abak und von Januar 1954 bis Dezember 1954 das Gymnasium Kalabari National College Buguma - Port Harcourt und legte die Reifeprüfung dort ab, The Cambridge School Certificate.

Von 1955 bis 1956 besuchte ich das Technical Institute in Yaba, Lagos. 1957 arbeitete ich im Laboratorium des Nigerian Brewery Company, Lagos als Laborassistent. Von 1958 bis 1959 besuchte ich The Federal Government Emmergency Science School, Lagos. Im November 1959 begann ich mein Studium in der Vorstudien - Kolleg der Universität Hamburg. Nach bestandenem Vorphysikum am 7. April 1961 setzte ich mein Studium an der Philipps - Universität zu Marburg fort und legte dort am 3. August 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Ich habe mein Med. Staatsexamen am 11. Februar 1966 abgelegt.

Meine akademischen Lehrer waren folgende Herren Professoren und Dozenten:

In Hamburg: Bautzmann, Heyns, Horstmann, Kosswig, Mevius, Neuert, Remy, Staubesand.

In Marburg: Beckmann, Berendes, Bickel, Braun - Falco, Brück, Bücher, Exner, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Lang, Linneweh, Löhr, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Oehme, Overbeck, Petry, Rodeck, Rohen, Schwaiger, Schmid, Schleyer, Schmitz, Schiff, Schölmerich, Siegert, Siess, Straub, Streicher, Würterle.

